

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ РАНОЛАЗИНА

КЛИМАСHEВИЧ В.Б.<sup>1</sup>, КАЗЮЧИЦ О.А.<sup>1</sup>, ЖЕБЕНТЯЕВ А.И.<sup>2</sup>, ГУДОВИЧ В.В.<sup>1</sup>,  
НАСЕННИКОВА Е.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №4. – С. 98-112.

## TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE RANOLAZINE-BASED DRUG

KLIMASHEVICH V.B.<sup>1</sup>, KAZYUCHITS O.A.<sup>1</sup>, ZHEBENTYAEV A.I.<sup>2</sup>, GUDOVICH V.V.<sup>1</sup>, NASENNIKOVA E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Unitary Enterprise «ACADEMPHARM», Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(4):98-112.

---

### Резюме.

Цель работы – на основании исследования закономерностей высвобождения ранолазина из матричных таблеток разработать генерическое лекарственное средство, выявить основные риски для качества целевого продукта на стадии разработки состава и технологии получения готовой лекарственной формы.

Материал и методы. Оценка эквивалентности в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* таблеток исследуемых вариантов и таблеток оригинального препарата проведена в следующих фармакопейных средах растворения: 0,1 М раствор HCl с pH 1,2, ацетатный буфер с pH 4,5, фосфатный буфер с pH 6,8, 0,1 М раствор HCl (pH 1,2) со сменой через 2 часа на фосфатный буферный раствор (pH 6,8). В среде со сменой pH с 1,2 на 6,8 проведен двухфакторный дисперсионный анализ. Окончательная оптимизация состава лекарственного средства на основе ранолазина осуществлена в результате проведения полного факторного эксперимента 2<sup>3</sup>.

Результаты. Исследовано высвобождение ранолазина из таблеток пролонгированного действия, полученных на основе комбинированной матричной системы из pH-независимого и pH-зависимого полимеров, в фармакопейных средах с pH 1,2, 4,5 и 6,8. В среде со сменой pH с 1,2 на 6,8 в результате проведения двухфакторного дисперсионного анализа выявлены факторы (тип pH-зависимого и pH-независимого полимера), значительно влияющие на высвобождение ранолазина в изучаемых временных точках. В качестве pH-независимых полимеров использованы: Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR; в качестве pH-зависимых полимеров использованы: Eudragit L 100-55, Kollicoat MAE 100P, Carbopol 974 P. Разработан состав гидрофильной матрицы, который обеспечивает эквивалентные профили растворения с оригинальным лекарственным средством в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* во всех исследуемых средах. Оптимизирован состав нефункциональных эксципиентов с помощью полного факторного эксперимента 2<sup>3</sup>.

Заключение. В ходе фармацевтической разработки состава и технологии получения выявлены следующие риски для качества генерического лекарственного средства на основе ранолазина: тип и марка pH-зависимого и pH-независимого полимера матрицы, количество нематрицеобразующих вспомогательных веществ в таблетке, тип оборудования и усилие прессования, а также геометрические характеристики таблетки.

*Ключевые слова:* ранолазин, пролонгированное действие, матричные таблетки, pH-зависимый полимер, pH-независимый полимер.

### Abstract.

Objectives. To develop a generic drug, identify the main risks to the quality of the target product at the stage of the

development of its composition and technology for the production of the finished dosage form, taking the results of the study of the regularities of the ranolazine release from matrix tablets as the basis.

**Material and methods.** The equivalence assessment in the test of the comparative kinetics of in vitro dissolution of the tablets of the studied variants and tablets of the original drug was carried out in the following pharmacopoeial dissolution media: 0.1 M HCl solution with pH 1.2, acetate buffer with pH 4.5, phosphate buffer with pH 6.8, 0.1 M HCl solution (pH 1.2) with a change in 2 hours to phosphate buffer solution (pH 6.8). In the medium with a pH change from 1.2 to 6.8, two-factor dispersion analysis was performed. The final optimization of the composition of the drug based on ranolazine was carried out as a result of the full factorial experiment 2<sup>3</sup>.

**Results.** The release of ranolazine from prolonged action tablets, obtained on the basis of a combined matrix system from pH-independent and pH-dependent polymers, was studied in pharmacopoeial media with pH 1.2, 4.5 and 6.8. In the medium with pH change from 1.2 to 6.8, as a result of the made two-factor analysis of variance, factors (type of pH-dependent and pH-independent polymer) were identified that significantly affect the release of ranolazine at the time points studied. The following polymers were used as pH-independent: Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR; the following polymers were used as pH-dependent: Eudragit L 100-55, Kollicoat MAE 100P, Carbopol 974 P. The composition of the hydrophilic matrix was developed, that provides dissolution profiles equivalent to the original drug in the test of comparative in vitro dissolution kinetics in all media studied. The composition of nonfunctional excipients was optimized using the full factorial experiment 2<sup>3</sup>.

**Conclusions.** During the pharmaceutical development of the composition and production technology, the following risks to the quality of ranolazine-based generic product were revealed: the type and brand of pH-dependent and pH-independent polymer matrix, the number of non-matrix-forming substances in the tablet, the type of equipment and pressing force, as well as geometric characteristics of the tablet.

**Key words:** ranolazine, prolonged action, matrix tablets, pH-dependent polymer, pH-independent polymer.

Ранолазин – высокоэффективное антиангинальное и антиишемическое средство, которое в сравнении с другими антиангинальными лекарственными средствами (ЛС) характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием статистически значимого влияния на гемодинамические показатели сердца [1].

Ранолазин относится ко второму классу биофармацевтической системы классификации, т.е. обладает низкой растворимостью в физиологическом диапазоне pH и высокой проницаемостью [2, 3]. При этом растворимость ранолазина зависит от pH среды: ранолазин растворим при pH от 1,2 до 3,0, но с ростом значения pH его растворимость падает [3, 4].

В Республике Беларусь в 2017 году зарегистрировано оригинальное ЛС «Ранекса», которое представляет собой лекарственную форму пролонгированного действия [5, 6]. Фармацевтическая разработка генерического ЛС на основе ранолазина с модифицированным высвобождением представляет собой сложную задачу, однако использование современной концепции «Качество путем разработки» (Quality-by-Design, QbD) на основе научных данных, с учетом управления рисками для качества позволяет достичь результата.

К особенностям подхода QbD относят: выявление на основе литературных и экспериментальных данных характеристик субстанции,

вспомогательных веществ и параметров технологического процесса, оказывающих влияние на критические показатели качества продукта, а также оценку с помощью математического моделирования степени влияния свойств материалов и параметров технологического процесса на критические свойства ЛС [7].

Ориентация фармацевтической разработки на аспекты QbD позволяет обоснованно подходить к планированию научных исследований. При этом важно выбрать четкую стратегию принятия решений на основе анализа результатов по каждой серии опытов и минимизировать число экспериментов. Для планирования применяются методы, основанные на использовании математического аппарата, одним из них является полный факторный эксперимент. При этом важной задачей является не только создание математической модели, но и правильная ее интерпретация – определение того, в какой мере каждый из факторов системы влияет на параметр оптимизации [8-10].

Ранее нами установлено, что достичь пролонгированного высвобождения в ЛС на основе ранолазина можно при использовании функциональных эксципиентов pH-независимой природы: генерический препарат эквивалентен оригинальному в тесте сравнительной кинетики растворения in vitro в целевой среде с pH 1,2 [11].

Гидрофильная матрица, полученная лишь на основе рН-независимого компонента, с одинаковой скоростью образует гель, независимо от значения рН среды. В кислой среде, где ранолазин хорошо растворим, начинается его диффузия в раствор уже на стадии гелеобразования рН-независимого полимера. С ростом рН среды растворимость ранолазина падает, что приводит к тому, что лимитирующей стадией для его высвобождения является эрозия рН-независимой матрицы.

С другой стороны, использование в качестве матрицеобразователя только рН-зависимого компонента в целом недостаточно эффективно, т. к. в кислой среде стадия его гелеобразования происходит неполностью, т. е. пролонгация хорошо растворимого в этой среде ранолазина недостаточна для обеспечения адекватного терапевтического эффекта. Так как растворимость ранолазина зависит от значения рН среды, матрица должна адекватно реагировать на изменение рН среды. Следовательно, для разработки готовой лекарственной формы пролонгированного действия на основе ранолазина оправдано использование комбинации полимеров рН-зависимой и рН-независимой природы [12]. Комбинированная матрица представляет собой систему, в которой рН-независимый полимер за счет продолжительного гелеобразования выполняет основную пролонгирующую функцию в кислой среде (при этом нерастворимый в этой среде рН-зависимый компонент жестко фиксирует матрицу), а в средах с рН выше 5,5 запускается гелеобразование рН-зависимого компонента, которое приводит к быстрому растворению линейных полимеров. В результате при высоких значениях рН в матрице образуются дополнительные поры, что позволяет среде лучше проникать в полость матрицы и быстрее ее разрушать.

К пролонгирующим эксципиентам рН-независимой природы относят поливинилпирролидон (ПВП), метилцеллюлозу (МЦ), гидроксиэтилцеллюлозу (ГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) [17].

На фармацевтическом рынке представлены пролонгирующие функциональные эксципиенты рН-зависимой природы на основе производных акриловой и метакриловой кислот для обеспечения замедленного высвобождения: Carborol производства компании Lubrizol (США), Noveon производства компании Lubrizol (США), Kollicoat производства компании BASF (Германия),

Eudragit производства компании Evonik (Германия) [18, 19].

Особенностью использования большинства рН-зависимых матричных эксципиентов является необходимость их частичной нейтрализации слабыми щелочными растворами. За счет перехода части карбоксильных групп метакриловой / акриловой кислоты в гидрофильную соль увеличивается скорость гидратации и набухания сополимера и реализуется необходимая степень высвобождения действующего вещества. Рекомендуемое количество частично нейтрализованных карбоксильных групп обусловлено природой полимера и степенью замещения функциональных групп. Так при нейтрализации большего количества карбоксильных групп происходит резкое увеличение вязкости полимера до нетехнологического уровня, что препятствует образованию однородных матриц. С учетом изложенного, рекомендуемые концентрации рН-зависимых компонентов в таблетке составляют от 5 до 20%, а рекомендуемое количество карбоксильных групп для нейтрализации варьирует в пределах от 4 до 6% [13, 14].

Из класса рН-зависимых матрицеобразующих полимеров особый интерес представляют производные акриловой кислоты под торговой маркой Carborol. Гелеобразование этих гидрофильных полимеров в кислой среде проходит не полностью, а с ростом рН скорость гелеобразования увеличивается. Образующийся гель (гидрогель) отличается от традиционных матричных гелей, полученных из линейных полимеров. Гидрогели представляют собой нерастворимые структуры из перекрестносшитых полимеров. Сеть сшивки позволяет захватывать действующее вещество в гидрогелевых доменах. Поскольку эти гидрогели не растворяются, то эрозия матрицы в виде линейных полимеров не происходит. Поэтому рН-зависимые по своей природе полимеры Carborol не всегда образуют рН-зависимые матрицы. Высвобождение действующего вещества из карбопольных матриц обусловлено его растворимостью в зависимости от рН среды. Если действующее вещество растворимо во всем физиологическом диапазоне рН, то скорость его высвобождения из карбопольных матриц в разных средах одинакова: действующее вещество начинает растворяться, как только среда проникнет в таблетку посредством образования геля или без него. Для действующих веществ, меняющих растворимость в зависимости от рН среды (к ко-

торым относится ранолазин), высвобождение из карбопильных матриц будет зависеть от pH среды.

Цель работы – на основании исследования закономерностей высвобождения ранолазина из матричных таблеток разработать генерическое лекарственное средство, выявить основные риски для качества целевого продукта на стадии разработки состава и технологии получения готовой лекарственной формы.

## Материал и методы

**Материал.** Для разработки готовой лекарственной формы использованы образцы субстанции Ранолазин основание, производства индийских фирм Cipla и Unichem, а также следующие пролонгирующие вспомогательные вещества: Methocel E10M Premium CR, Methocel K100M Premium CR, производитель Colorcon (Великобритания); Eudragit L 100-55, производитель Evonik (Германия); Kollicoat MAE 100P, производитель Basf (Германия); Carbolpol 974 P, производитель Lubrizol (США). В качестве нематрицеобразующих эксципиентов использованы: микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) Pharmacel 102, производитель Dfe Pharma (Германия); магния стеарат Magnesia 4263, производитель Magnesia GmbH (Германия); пленкообразователь Opadry II 85F23426, производитель Colorcon (Великобритания). Оригинальное ЛС «Ранекса», производства компании Menarini-von Heyden, GmbH (Германия) использовано в качестве препарата сравнения.

**Оборудование.** Для фармацевтической разработки ЛС на основе ранолазина использовано лабораторное оборудование: высокоскоростной смеситель-гранулятор SM-5 (Корея), однопуансонный таблеточный пресс Erweka EP-1 (Германия), лабораторная система грануляции и пеллетирования в псевдооживленном слое Innojet Ventilux (Италия), автоматическая система для нанесения пленочного покрытия Sejong SFC-30FSH (Корея), роторный таблеточный пресс Sejong MRC-30 N (Корея), сушильный шкаф Heraeus UT-6200 (Германия).

**Приготовление образцов таблеток на основе ранолазина.** Опытные образцы таблеток пролонгированного действия наработаны с применением технологии влажного гранулирования. Тщательно перемешанная на высокоскоростном смесителе-грануляторе смесь фармацевтической субстанции ранолазина, полимеров и МКЦ ув-

лажена водным раствором NaOH. Увлажненная смесь гранулирована через сито с номинальным размером отверстий 710 мкм и высушена до значения влагосодержания 2,0%. Полученная масса опудрена магния стеаратом.

Таблетки получены при значениях усилия прессования от 1800 до 2300 кг в лабораторных условиях и от 1100 до 2300 кг в условиях производства. Таблетирование проводилось с использованием оснастки типа «облонг» размерами (19,6x8,80) мм и (17,3x8,8) мм. Масса таблетки-ядра для всех образцов составила до оптимизации состава (666,7±33,3) мг, после оптимизации состава – (670,0±33,5) мг.

В качестве защитного пленочного покрытия для разрабатываемых таблеток использована оболочка на основе ГПМЦ в количестве около 5% от массы таблетки.

**Фармацевтико-технологические испытания образцов таблеточной массы и полученных таблеток.** Прибор Erweka GTB (Германия) использован для определения текучести. Тестер Erweka SWM-202 (Германия) использован для определения насыпной плотности и плотности после усадки. По полученным данным рассчитаны коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера. Определение истираемости проведено с использованием прибора Erweka TAR 120 (Германия), прочность таблеток на сжатие определена с использованием тестера Erweka TBN 225 (Германия) [15].

**Тест сравнительной кинетики растворения in vitro.** Сравнительная оценка эквивалентности in vitro таблеток исследуемых вариантов ЛС и оригинального препарата проведена в следующих фармакопейных средах растворения: 0,1 М раствор HCl с pH 1,2, ацетатный буфер с pH 4,5, фосфатный буфер с pH 6,8, 0,1 М раствор HCl (pH 1,2) со сменой через 2 часа на фосфатный буферный раствор (pH 6,8). Тест проведен с помощью online-системы растворения Erweka DT 800 (Германия), с автоматическим отбором проб и спектрофотометром Perkin-Elmer Lambda 25 (США). Температура среды растворения 37±0,5°C, скорость перемешивания – 100 об/мин, общее время экспозиции – 24 ч. Для анализа использована длина волны максимума поглощения ранолазина, равная 230 нм.

Для оценки эквивалентности профилей высвобождения использован регламентированный ГФ РБ метод расчета фактора подобия ( $f_2$ ) [15]. Расчет вели по формуле (1):

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right\} \quad (1)$$

где:

$f_2$  – коэффициент подобия;

$n$  – число временных точек контроля;

$R_i$  – количество ранолозина, перешедшего в раствор из ЛС сравнения в  $i$ -той временной точке, %;

$T_i$  – количество ранолозина, перешедшего в раствор из испытуемого ЛС в  $i$ -той временной точке, %.

#### Двухфакторный дисперсионный анализ.

С целью оценки влияния двух факторов (комбинации типов рН-зависимого и рН-независимого пролонгирующего компонентов в таблетке) на высвобождение ранолозина проведен двухфакторный эксперимент (с повторениями) с использованием статистического пакета анализа данных STATISTICA Version 10 и продублирован в программе Microsoft Excel с помощью статистической надстройки «Анализ данных». С помощью двухфакторного дисперсионного анализа установлено, какие факторы оказывают значимое влияние на высвобождение ранолозина при замене значений рН с 1,2 на 6,8. Определено, при каких именно комбинациях исследуемых факторов высвобождение ранолозина различается значимо. Однородность дисперсии проверена с помощью F критерия Фишера, что позволило выявить факторы (комбинацию рН-зависимого и рН-независимого компонента), оказывающие значимое влияние на процесс высвобождения ранолозина в исследуемой модельной среде ( $P < 0,05$ ;  $F_{crit} < F_{cal}$ ).

#### Полный факторный эксперимент (ПФЭ).

Окончательная оптимизация состава ЛС на основе ранолозина осуществлена в результате проведения полного факторного эксперимента  $2^3$ . В качестве параметра оптимизации (выходной функции) выбраны две фармацевтико-технологические характеристики таблеток: прочность таблеток на сжатие ( $y_1$ ) и прочность таблеток на истирание ( $y_2$ ). В качестве влияющих факторов оценены:  $x_1$  – количество МКЦ в таблетке, мг;  $x_2$  – количество магния стеарата в таблетке, мг и  $x_3$  – усилие прессования, кг. Выбор указанных факторов обусловлен фиксированным качественным и количественным составом матрицеобразующих веществ в таблетке.

### **Результаты и обсуждение**

Обеспечение эквивалентности лекарственных препаратов при разработке генерических лекарственных форм, характеризующихся моди-

фицированным высвобождением, – задача более сложная, чем при разработке препаратов с немедленным высвобождением [16]. При этом существенным фактором является сопоставимость качественного и количественного состава эксципиентов с оригинальным лекарственным средством. В случае внесения в состав ЛС с модифицированным высвобождением эксципиентов, которые не используются в составе оригинального ЛС, требуется обоснование и дополнительные исследования. При существенных различиях в составах вспомогательных веществ появляются дополнительные критические параметры, которые могут повлиять на качество, безопасность и эффективность ЛС [17, 18].

Ранее нами разработана рецептура таблеток ранолозина, пролонгирующий эффект которых обеспечен за счет рН-независимого матрицеобразующего компонента на основе ГПМЦ (Methocel E10M или K100M). Однако достичь эквивалентности генерического препарата оригинальному в модельной среде с рН 6,8 не удалось. Поэтому для достижения эквивалентности в требуемых ГФ РБ средах опробовали ряд комбинаций рН-независимого и рН-зависимого полимеров. В качестве рН-независимого полимера в комбинациях использовали ГПМЦ двух марок, которые отличаются по типу замещения (2910 и 2208) и вязкости (порядка 10,0 и 100,0 мПа·с): Methocel E10M и Methocel K100M. В качестве рН-зависимых полимеров использовали сополимеры метакриловой кислоты и этилакрилата разных производителей Eudragit L 100-55 (тип А) и Kollicoat MAE 100P (тип В) и производное акриловой кислоты Carborol 974 Р.

Исследовано шесть рецептурных вариантов, содержащих комбинацию из рН-зависимого и рН-независимого компонента. Характеристики рецептурных вариантов приведены в таблице 1.

Качественный и количественный состав таблеток-ядер вариантов В1, В2, В4, В5 соответствует составу ЛС «Ранекса» [6], а варианты В3 и В6 содержат альтернативный рН-зависимый компонент Carborol 974 Р.

Образцы таблеток по исследуемым вариантам наработаны в лабораторных условиях при одинаковом усилии прессования – 1800 кг. Исследованы фармацевтико-технологические показатели образцов таблеточной массы и таблеток, полученных по исследуемым вариантам. Результаты приведены в таблице 2.

Все полученные образцы таблеточной мас-

Таблица 1 – Варианты комбинаций pH-зависимых и pH-независимых пролонгирующих полимеров

pH-независимая марка пролонгатора	pH-зависимая марка пролонгатора		
	Eudragit L 100-55	Kollocoat MAE 100P	Carbopol 974 P
Methocel E10M	B1	B2	B3
Methocel K100M	B4	B5	B6

Таблица 2 – Фармацевтико-технологические показатели образцов таблеточной массы и таблеток ранолазина

Вариант	Показатель							
	Таблеточная масса						Таблетки	
	Угол естественного откоса, °	Коэффициент сжимаемости, %	Отношение Хауснера	Сыпучесть, г/с	Насыпная плотность, г/мл	Плотность после усадки, г/мл	Прочность, Н	Истираемость, %
B1	38	21,83±0,69	1,28±0,01	3,00±0,11	0,42±0,01	0,53±0,01	75-82	0,25
B2	37	16,65±0,51	1,20±0,01	2,50±0,02	0,43±0,01	0,51±0,01	68-85	0,16
B3	39	18,53±1,56	1,23±0,02	2,20±0,07	0,41±0,01	0,50±0,01	81-92	0,19
B4	37	19,90±0,72	1,25±0,01	2,90±0,01	0,42±0,01	0,53±0,01	74-83	0,20
B5	40	12,54±1,01	1,14±0,01	2,10±0,08	0,45±0,01	0,52±0,01	69-75	0,21
B6	38	20,10±2,28	1,25±0,04	2,40±0,03	0,42±0,01	0,52±0,01	79-86	0,17

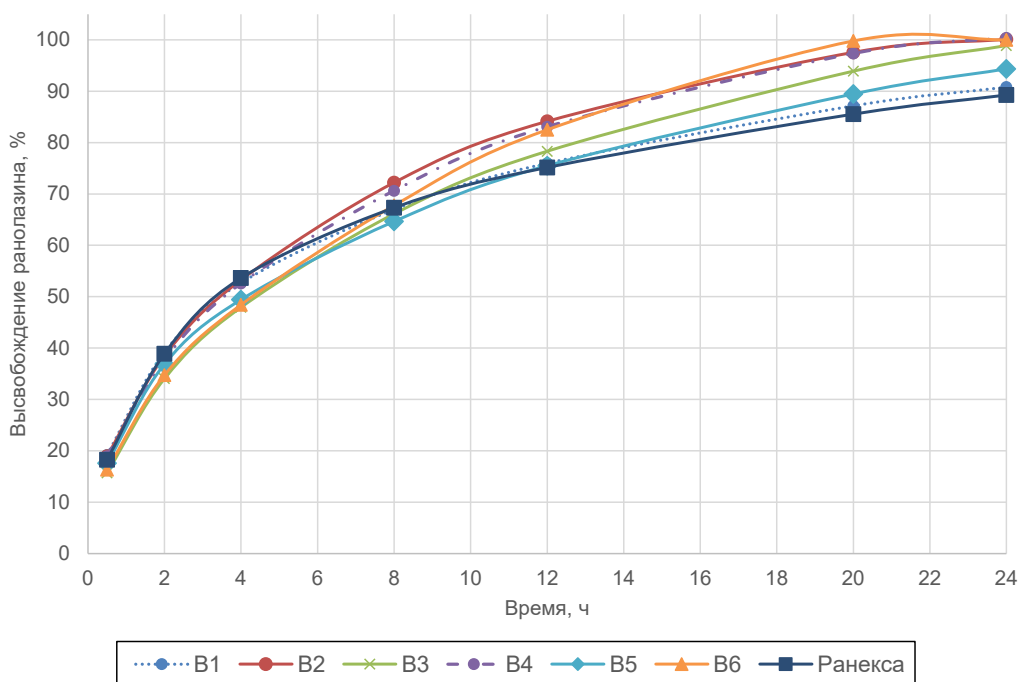


Рисунок 1 – Кинетические кривые высвобождения ранолазина из исследуемых таблеток в сравнении с оригинальным ЛС в среде с pH 1,2.

сы и таблеток удовлетворяли требованиям ГФ РБ по фармацевтико-технологическим показателям.

Провели исследование в тесте сравнительной кинетики растворения *in vitro* с оригинальным ЛС «Ранекса» в средах с pH 1,2; 4,5 и 6,8. Кинетические кривые представлены на рисунках 1, 2, 3.

Проанализировав данные по высвобождению ранолазина в рассматриваемых средах, можно сделать вывод о том, что наибольшей дискриминаторной способностью обладает среда со значением pH 6,8 (т.е. различие между вариантами в ней больше), однако практический интерес представляет среда с переходом от кислотной

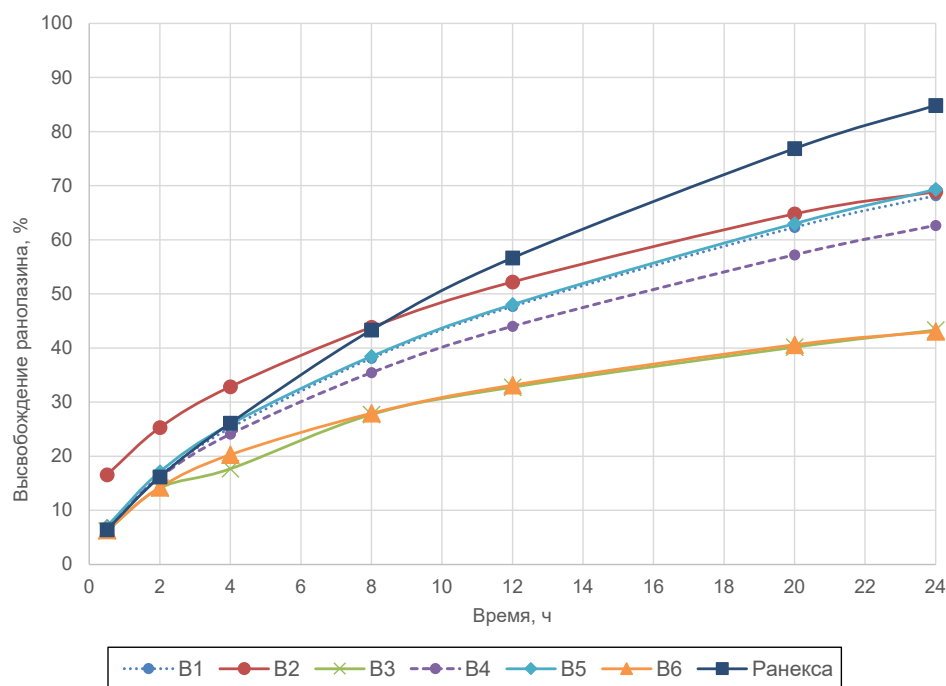


Рисунок 2 – Кинетические кривые высвобождения ранолазина из исследуемых таблеток в сравнении с оригинальным ЛС в среде с pH 4,5.

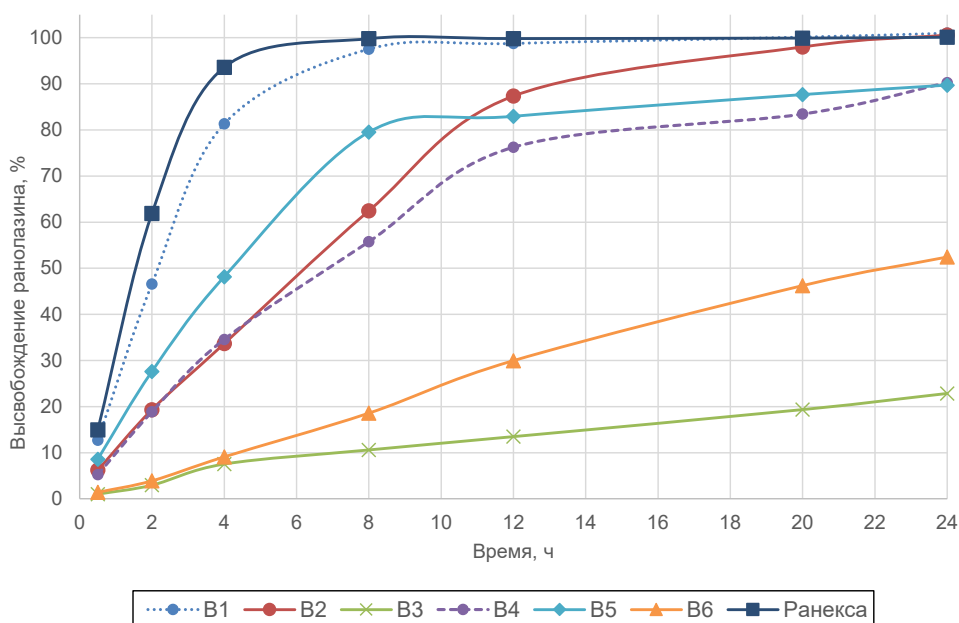


Рисунок 3 – Кинетические кривые высвобождения ранолазина из исследуемых таблеток в сравнении с оригинальным ЛС в среде с pH 6,8.

стадии в среде с низким значением pH к буферной стадии с более высоким значением pH среды, так как это позволяет смоделировать и изучить поведение лекарственного препарата при переходе из одного отдела ЖКТ в другой.

Графики сравнительной кинетики высвобождения исследуемых вариантов и ЛС «Ранек-

са» в среде со сменой pH с 1,2 на 6,8 представлены на рисунке 4.

Факторы подобия  $f_2$  для исследуемых вариантов с оригинальным ЛС «Ранекса» во всех средах представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что в среде с pH 1,2 растворение из таблеток всех исследуемых

вариантов эквивалентно кинетике высвобождения оригинального препарата. В среде с pH 4,5 эквивалентность высвобождения действующего вещества достигнута только в вариантах В1, В2, В5. Скорость растворения ранолозина из таблеток остальных вариантов ниже скорости растворения из таблеток ранексы. В среде со сменой pH с 1,2 на 6,8 эквивалентность достигнута для вариантов В1 и В5. В среде с pH 6,8, где растворимость ранолозина падает, эквивалентности с оригинальным ЛС удалось достичь только в варианте В1. Таким образом, даже одинаковый качественный и количественный состав таблеток генерического ЛС вариантов В2, В4, В5 с оригинальным ЛС «Ранекса» не обеспечивает эквивалентности во всех изучаемых средах. Критическими параметрами качества разрабатываемого продукта являются марка как pH-независимого, так и pH-зависимого матрицеобразующего компонента, что обусловлено особенностями их химической структуры.

Разницу в результатах в среде с pH 6,8 можно объяснить различными значениями вязкости и разным количеством остатков метакриловой кислоты у полимеров Kollicoat MAE 100P (45,8%) и Eudragit L 100-55 (48,2%).

Данные исследования вариантов В3 и В6 свидетельствуют о том, что использование в качестве pH-зависимого компонента Carbopol 974 Р замедляет высвобождение ранолозина в средах с pH 4,5, 6,8 и с 1,2 на 6,8 гораздо интенсивнее, чем остальные pH-зависимые компоненты. Это может быть обусловлено тем, что Carbopol 974 Р имеет перекрестно-сшитую структуру, следовательно, он нерастворим, что значительно замедляет стадию эрозии матрицы, которая является лимитирующей для высвобождения ранолозина в средах с высоким значением pH. Линейные полимеры Kollicoat MAE 100P и Eudragit L 100-55 хорошо растворяются при pH выше 5,5, что способствует увеличению скорости эрозии матрицы и реали-

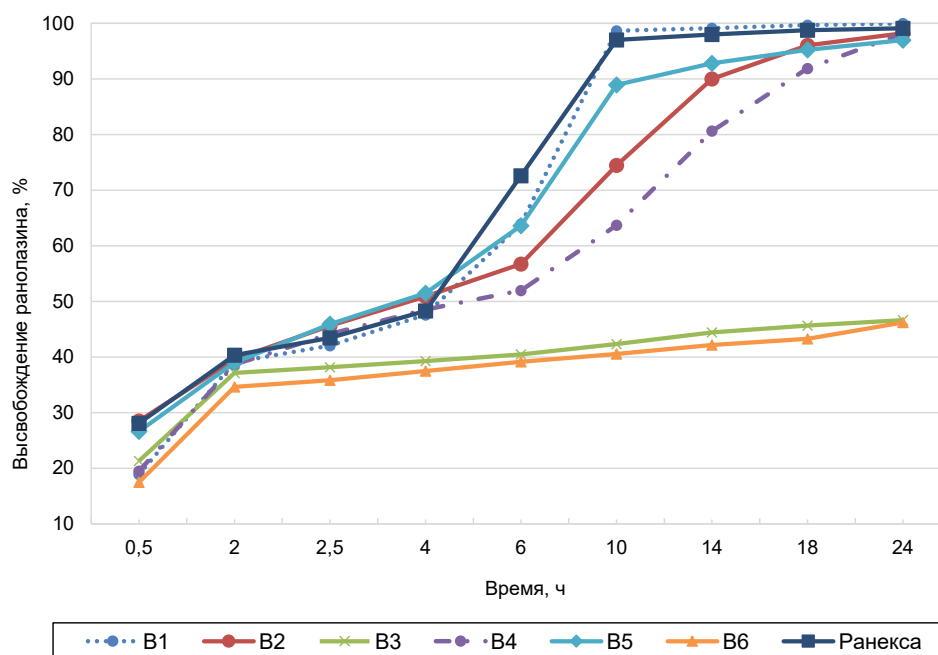


Рисунок 4 – Кинетические кривые растворения исследуемых таблеток в среде со сменой pH с 1,2 на 6,8.

Таблица 3 – Значения фактора (f2) подобия во всех средах

Вариант	pH среды			
	1,2	4,5	6,8	с 1,2 на 6,8
В1	78,63	51,58	60,05	63,54
В2	59,24	50,66	Не эквивалентно	Не эквивалентно
В3	65,04	Не эквивалентно	Не эквивалентно	Не эквивалентно
В4	73,20	Не эквивалентно	Не эквивалентно	Не эквивалентно
В5	71,55	55,77	Не эквивалентно	63,62
В6	57,12	Не эквивалентно	Не эквивалентно	Не эквивалентно



зации степени высвобождения, необходимой для достижения эквивалентности профилей высвобождения с оригинальным ЛС «Ранекса» [19].

Применение двухфакторного дисперсионного анализа позволило установить закономерности в оценке степени влияния типа pH-зависимого и pH-независимого компонента на высвобождение ранолазина в среде со сменой pH с 1,2 на 6,8. Таким образом, тип pH-зависимого и pH-независимого матрицеобразующего компонента статистически значимо ( $p < 0,05$ ) влияет на высвобождение ранолазина во временных точках (0,5 ч, 2 ч, 6 ч, 10 ч, 14 ч, 18 ч, 24 ч), а в точках 4 ч и 2,5 ч тип pH-независимой матрицы не оказывает статистически значимого влияния ( $p > 0,05$ ) на высвобождение ранолазина. Совместное влияние pH-зависимого и pH-независимого компонентов (для 6 различных вариантов их комбинаций) на высвобождение ранолазина распределилось следующим образом:

0,5 ч: B2>B5>B3>B4=B1>B6;

2 ч: B2=B1=B5=B4>B3>B6;

2,5 ч: B5=B2>B4>B1>B3>B6;

4 ч: B5=B2>B4>B1>B3>B6;

6 ч: B1=B5>B2>B4>B3>B6;

10 ч: B1>B5>B2>B4>B3>B6;

14 ч: B1>B5>B2>B4>B3>B6;

18 ч: B1>B2>B5>B4>B3>B6;

24 ч: B1>B2=B4>B5>B3=B6.

Знак равенства означает статистически незначимое различие между средними значениями высвобождения ранолазина.

Наибольшее замедление высвобождения ранолазина практически во всех временных точках обеспечивает производное акриловой кислоты Carbopol 974 P (варианты B6 и B3). Наименьшее влияние на высвобождение ранолазина в среде со сменой pH с 1,2 на 6,8 наблюдалось в вариантах B1, B2 и B5 с использованием в качестве pH-зависимого компонента производных метакриловой кислоты. На рисунке 5 приведен график, отображающий влияние комбинаций pH-зависимых и pH-независимых компонентов на высвобождение ранолазина в точке 6 ч.

В ходе исследования установили, что в качестве функциональных матрицеобразующих полимеров необходимо использовать комбинацию пролонгаторов варианта B1, в которой pH-независимый компонент – ГПМЦ марки Methocel E10M, а pH-зависимый компонент – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата марки Eudragit L 100-55. Однако, несмотря на то, что фармацевтико-технологические показатели полученных вариантов таблеток соответствуют требованиям ГФ РБ, в том числе прочность таблеток на истирание (далее по тексту истираемость) и прочность таблеток на сжатие (далее по тексту прочность), они подлежат корректировке, т. к. для используемой формы таблетки и ее крупного размера рекомендуемая прочность должна быть около 100 Н и рекомендуемая истираемость должна быть не более 0,15%. Данные рекомендации основаны на экспериментальных данных, полученных в результате отработки процесса нанесения

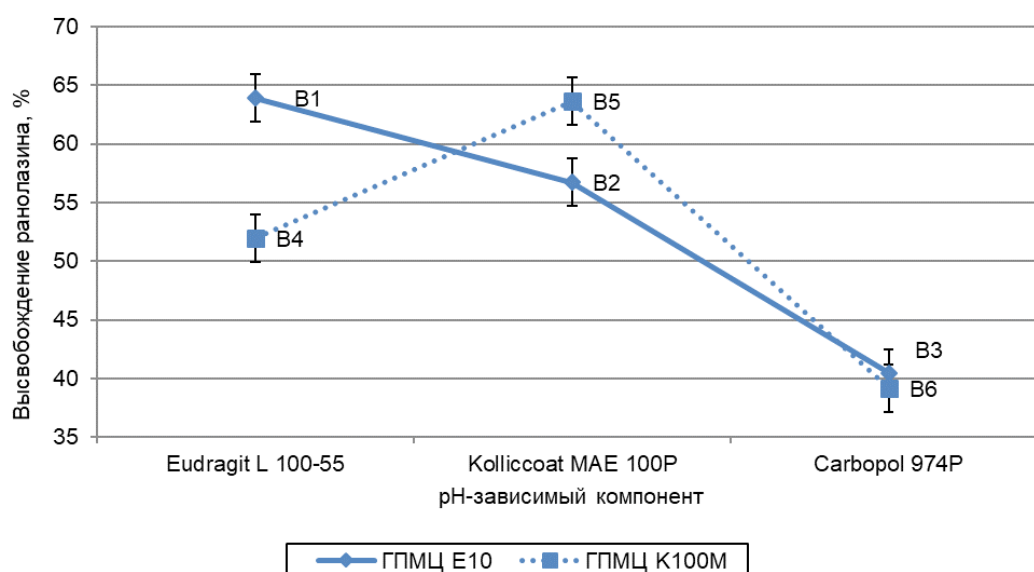


Рисунок 5 – Влияние комбинации двух типов pH-независимого компонента и трех типов pH-зависимого компонента на высвобождение ранолазина через 6 ч в среде со сменой pH с 1,2 на 6,8.

пленочной оболочки на используемом типе коатора с перфорированным барабаном. Визуально полученные таблетки выглядели пористыми и «рыхлыми». Коррекция состава варианта В1 произведена за счет изменения количества МКЦ (связующего для прямого прессования), магния стеарата (лубриканта) и изменения усилия прессования. Оптимизацию окончательного состава проводили с помощью полного факторного эксперимента  $2^3$ , т. е. изменения трех факторов на двух уровнях [20].

Верхний уровень для фактора  $x_1$  (количество МКЦ в таблетке) – 80,22 мг – выбрали, исходя из массы таблетки ( $670 \pm 33,5$ ) мг, т. к. при такой массе достигается максимально допустимая высота таблетки 7,1 мм для фасовки в блистеры. Нижний уровень (70,67 мг) фактора  $x_1$  соответствует массе МКЦ в таблетке оригинального ЛС «Ранекса». Верхний уровень фактора  $x_2$  (количество магния стеарата в таблетке) – 13,33 мг – выбрали исходя из содержания магния стеарата в таблетке ЛС «Ранекса», что составило 2% от массы таблетки оригинального ЛС. Нижний уровень (6,7 мг) фактора  $x_2$  выбрали на основании общих рекомендаций для содержания магния стеарата в таблетке, а именно 1% от массы таблетки. Верхний уровень фактора  $x_3$  (усилие прессования) – 2300 кг – выбрали исходя из усилия прессования, выше которого высота таблетки не изменялась. Нижний уровень (2000 кг) выбрали исходя из минимального усилия прессования лабораторного пресса, необходимого для получения прочности таблетки около 100 Н.

В таблице 4 приведена матрица планирования ПФЭ, выраженная в кодированных единицах (-1 – нижний уровень фактора, 1 – верхний уровень фактора) и средние результаты для выходных параметров (параметров оптимизации)  $Y_1$

(прочность),  $Y_2$  (истираемость).

Из таблицы 5 видно, что для проведения ПФЭ понадобилось 8 отдельных опытов и по 3 повтора каждого опыта. После проведения эксперимента с помощью критерия Кохрена установили, что для повторных опытов дисперсии однородны ( $G_{расч} < G_{табл}$ ), далее рассчитали коэффициенты уравнения регрессии, проверили их значимость с помощью критерия Стьюдента. Получили следующие уравнения регрессии для прочности таблеток  $Y_1$  (2) и для истираемости  $Y_2$  (3):

$$Y_1 = 166,125 + 26,958x_1 + 47,792x_3 - 5,042x_1x_2 + 6,292x_1x_3 + 8,625x_2x_3 + 1,792x_1x_2x_3 \quad (2)$$

$$Y_2 = 0,152 - 0,0245x_1 - 0,0488x_3 + 0,0138x_1x_2 - 0,0038x_1x_3 - 0,0054x_2x_3 + 0,0029x_1x_2x_3 \quad (3)$$

Для полученных уравнений значение критерия Фишера  $F_{расч} < F_{табл} = 4,491$  при вероятности  $P = 95\%$ , т. е. полученные математические модели (уравнения) адекватно согласуются с экспериментальными данными.

В уравнениях 2 и 3 отсутствует фактор  $x_2$  (количество магния стеарата), т. е. он не оказывает влияния на прочность таблеток и истираемость. Однако его влияние учитывается при взаимодействии с другими факторами, такими как количество МКЦ в таблетке и усилие прессования. В уравнении 2 знак коэффициентов главных эффектов ( $x_1$  и  $x_3$ ) положительный, а это значит, что при увеличении значения факторов (усилия прессования и содержания МКЦ) прочность таблеток растет. Максимальное влияние на прочность таблеток оказывает усилие прессования ( $x_3$ ), так как имеет максимальный коэффициент. Так как коэффициент парного взаимодействия ( $x_1x_3$ ) имеет положительный знак, т. е. совместное увеличение факторов (количество МКЦ и усилия прессования) приводит к росту прочно-

Таблица 4 – Матрица планирования для ПФЭ  $2^3$  и результаты эксперимента в средних значениях выходных параметров

№ опыта	$x_1$	$x_2$	$x_3$	$x_1x_2$	$x_1x_3$	$x_2x_3$	$x_1x_2x_3$	$Y_1$ , Н			$Y_2$ , %		
								$y_{11}$	$y_{12}$	$y_{13}$	$y_{21}$	$y_{22}$	$y_{23}$
1	-1	-1	-1	1	1	1	-1	103	100	98	0,23	0,23	0,22
2	1	-1	-1	-1	-1	1	1	154	157	155	0,16	0,17	0,16
3	-1	1	-1	-1	1	-1	1	97	93	95	0,22	0,21	0,22
4	1	1	-1	1	-1	-1	-1	124	123	121	0,19	0,2	0,2
5	-1	-1	1	1	-1	-1	1	172	168	169	0,15	0,16	0,15
6	1	-1	1	-1	1	-1	-1	243	239	246	0,06	0,07	0,06
7	-1	1	1	-1	-1	1	-1	191	189	195	0,12	0,10	0,11
8	1	1	1	1	1	1	1	254	248	253	0,09	0,08	0,09

сти. При парном взаимодействии ( $x_1x_2$ ) для возрастания прочности таблеток необходимо увеличение одного из факторов (например усилия прессования) и уменьшение второго (например количества магния стеарата).

В уравнении 3 для получения качественных таблеток параметр оптимизации необходимо минимизировать (т.е. получить наименьшее значение истираемости). Знаки при коэффициентах главных эффектов отрицательные, т. е. с ростом их значения истираемость уменьшается, максимальный эффект также оказывает фактор  $x_3$  (усилие прессования). Так как коэффициент парного взаимодействия ( $x_1x_3$ ) имеет отрицательный знак, то совместное увеличение факторов (количество МКЦ и усилия прессования) приводит к уменьшению истираемости. При парном взаимодействии ( $x_1x_2$ ) для уменьшения истираемости необходимо увеличение одного из факторов и уменьшение второго. Влияние тройного взаимодействия ( $x_1x_2x_3$ ) в обоих уравнениях незначительно (судя по коэффициентам).

Основываясь на том, что оптимумов удалось достичь для выходного параметра  $Y_2$  в варианте В6, а для  $Y_1$  в варианте В8, то принято решение не проводить дальнейшую оптимизацию по методу «крутого восхождения». Выбирая между составами вариантов В6 и В8, приняли решение остановиться на варианте В6, т.к. при меньшем количестве магния стеарата достигается оптимум функции  $Y_2$  (истираемость) и близкое к оптимуму значение функции  $Y_1$  (прочность таблеток).

Вариант В6 в тесте сравнительной кинетики растворения во всех средах продемонстрировал эквивалентность с оригинальным ЛС «Ранекса».

С целью исследования влияния формы таблетки скорректированного состава варианта В6 наработаны образцы таблеток с использованием оснасток типа «облонг» с размерами (19,6x8,8) мм и (17,3x8,8) мм при одинаковом усилии прессования 2300 кг. Полученные таблетки были исследованы в тесте сравнительной кинетики растворения в целевой среде с pH 1,2. Результаты исследования приведены на рисунке 6.

На рисунке 6 видно, что из таблеток с меньшими геометрическими размерами ранолазин высвобождается медленнее, по всей вероятности, из-за меньшей площади поверхности. Соответственно, выбор формы и размеров прессинструмента также является фактором, способным повлиять на качество генерического препарата.

При масштабировании выявили значительное несоответствие между значением прочности таблеток на сжатие (238-260 Н) при усилии прессования 2300 кг, полученных на лабораторном прессе, и прочностью таблеток на сжатие (300-350 Н) при таком же усилии на промышленном таблеточном прессе. При проверке полученных таблеток в тесте сравнительной кинетики растворения в целевой среде с pH 1,2 установили, что при усилии прессования на промышленном прессе 2300 кг также значительно замедляется высвобождение ранолазина. В процессе трансфера данного технологического параметра осуществ-

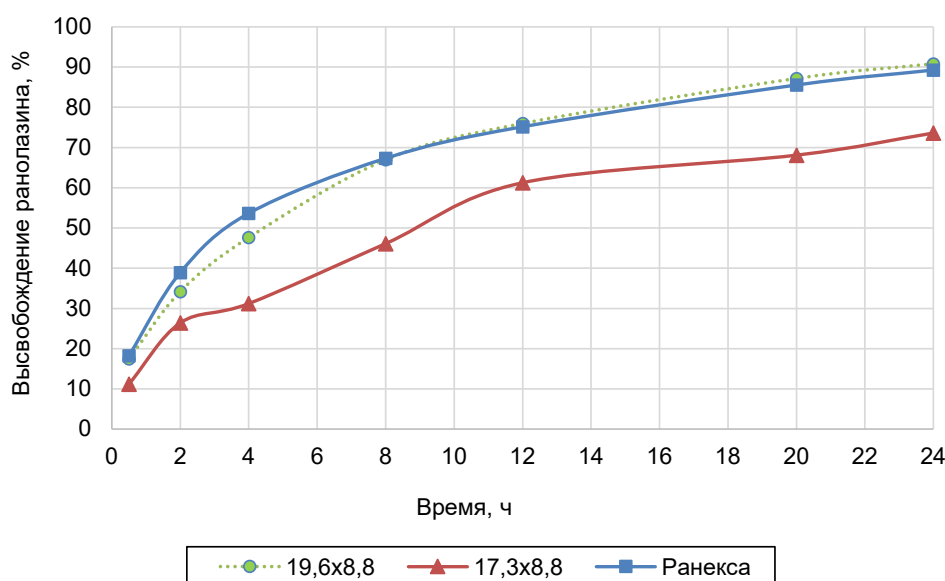


Рисунок 6 – Влияние формы таблетки на высвобождение ранолазина в среде с pH 1,2.

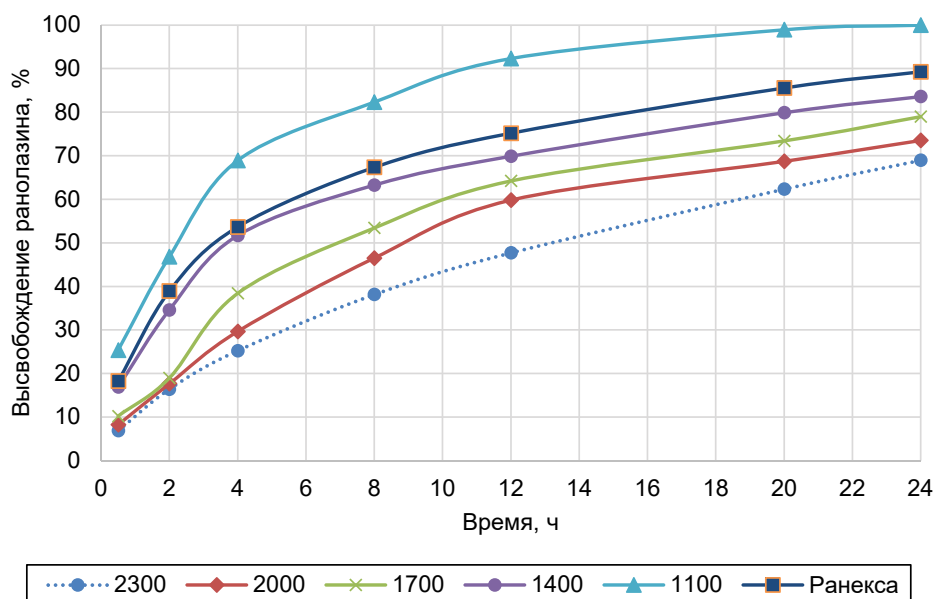


Рисунок 7 – Кривые растворения таблеток, полученных при различных усилиях прессования, в среде с pH 1,2.

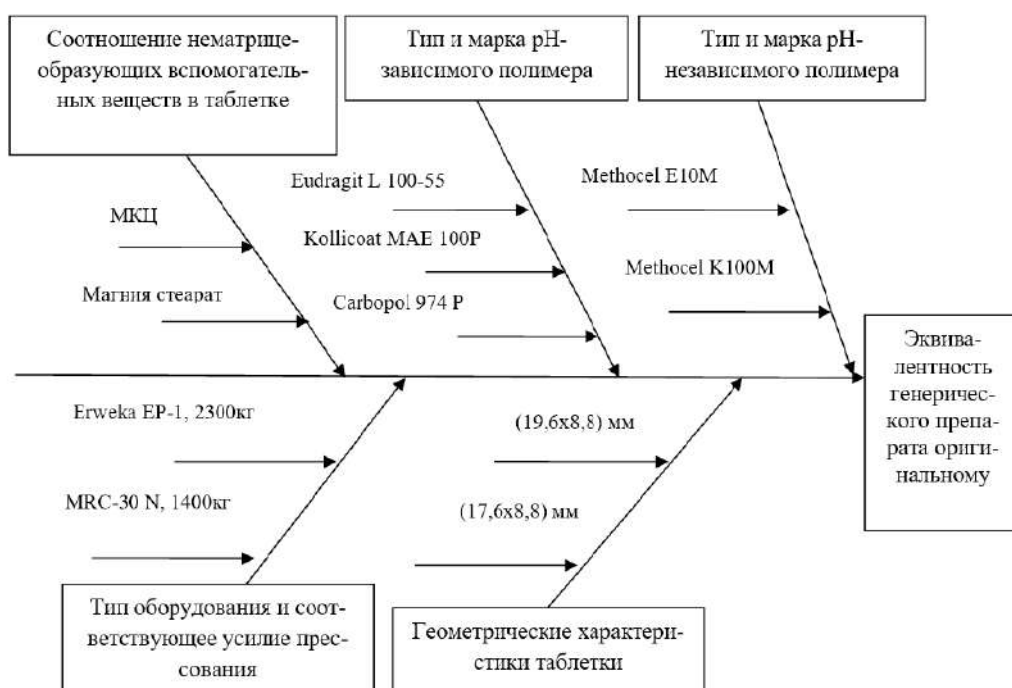


Рисунок 8 – Выявленные при фармацевтической разработке ЛС на основе ранолозина ключевые риски, визуализированные с использованием диаграммы Ишикавы.

влен подбор значений усилия прессования в диапазоне 1100-2300 кг с шагом 300 кг. Полученные таблетки исследованы в тесте сравнительной кинетики растворения в среде с pH 1,2. Результаты представлены на рисунке 7.

Результаты, представленные на рисунке 7, свидетельствуют, что с понижением значения усилия прессования скорость высвобождения ра-

нолазина увеличивается. Наиболее близкий профиль растворения с оригинальным ЛС получен при среднем усилии прессования 1400 кг.

В результате анализа полученных в ходе экспериментальной работы данных, а также с помощью причинно-следственной диаграммы Ишикавы установлены риски при разработке генерического препарата на основе ранолозина (рис. 8).

Как следует из представленных на диаграмме Ишикавы данных, главными факторами риска при разработке ЛС на основе ранолазина являются: тип и марка рН-зависимого и рН-независимого полимеров, количество нематрицеобразующих веществ в таблетке, тип оборудования и соответствующее усилие прессования (в условиях лаборатории и при масштабировании), а также геометрические характеристики таблетки.

## Заключение

Исследованы закономерности высвобождения ранолазина из матричных таблеток на основе комбинаций рН-независимых и рН-зависимых полимеров различной природы и марок с помощью двухфакторного дисперсионного анализа. Установлено, что для обеспечения эквивалентности профилей высвобождения разрабатываемого генерического ЛС пролонгированного действия на основе ранолазина и оригинального ЛС «Ранекса» (в средах с рН: 1,2, 4,5, 6,8 и со сменой значения рН среды с 1,2 на 6,8) необходимо применение комбинации рН-независимого полимера (Methocel E10M) и рН-зависимого полимера (Eudragit L 100-55). Оптимизирован состав нефункциональных эксципиентов с помощью полного факторного эксперимента 2<sup>3</sup>. В ходе фармацевтической разработки выявлены следующие риски для качества генерического ЛС на основе ранолазина: тип и марка рН-зависимого и рН-независимого полимеров матрицы, количество нематрицеобразующих вспомогательных веществ в таблетке, тип оборудования и соответствующее усилие прессования, а также геометрические характеристики таблетки. Такие риски, как тип используемого таблеточного пресса и соответствующее усилие прессования, оказались критическими на этапе масштабирования.

## Литература

1. Дмитриева, И. С. Лекарственное средство ранолазин в терапии стабильной стенокардии / И. С. Дмитриева, Е. В. Кравченко // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 721–735.
2. Preparation and evaluation of osmotic tablets of ranolazine / N. Sahithi [et al.] // Int. J. Inn. Pharm. Sci. Res. – 2015. – Vol. 3, N 8. – P. 1125–1138.
3. Deepika, D. Formulation and evaluation of film coated ranolazine sustained release matrix tablets / D. Deepika // Int. J. Appl. Pharm. Sci. – 2015. – Vol. 2, N 5. – P. 38–53.
4. Shah, P. Optimization of formulation variables of ranolazine extended-release tablets by 32 full factorial design / P. Shah, N. Bhargavi, Z. Chandarana // Pharmagene. – 2013. – Vol. 1, N 2. – P. 1–9.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранекса [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Республики Беларусь. – 2016. – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9720\\_11\\_17\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9720_11_17_s.pdf). – Дата доступа: 18.08.2019.
6. Ранекса – официальная инструкция по применению [Электронный ресурс] / Medi.ru. Подробно о лекарствах : [сайт]. – 2015. – Режим доступа: [https://medi.ru/instrukciya/raneksa\\_6858/](https://medi.ru/instrukciya/raneksa_6858/). – Дата доступа: 18.08.2019.
7. Система качества и надлежащие практики в фармации : учеб. пособие / Ю. В. Подпружников [и др.]; под общ. ред. В. П. Черных, Ю. В. Подпружникова. – Киев : СІК ГРУП УКРАЇНА, 2017. – 652 с.
8. Ляпунов, Н. А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая // Фармацевт. отрасль. – 2013. – № 1. – С. 79–86.
9. ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8 (R2) [Electronic resource] : international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. – 2009. – Mode of access: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf). – Date of access: 18.08.2019.
10. Гильдеева, Г. Н. Концепция Quality-by-design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов / Г. Н. Гильдеева, А. В. Белостоцкий // Ремедиум. – 2017. – № 3. – С. 54–58.
11. Оценка закономерностей высвобождения ранолазина из рН-независимых полимерных матриц / В. Б. Климашевич [и др.] // Вестн. фармации. – 2018. – № 2. – С. 24–36.
12. Development of extended release matrix tablets of ranolazine containing polyacrylic and ethylcellulose polymers / J. Bidada [et al.] // Der Farm. Letter. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 215–226.
13. Nollenberger, K. Poly(meth)acrylate-based coatings / K. Nollenberger, J. Albers // Int. J. Pharm. – 2013 Dec. – Vol. 457, N 2. – P. 461–469.
14. Technical information: Kollicoat MAE 100-55, Kollicoat MAE 100 P [Electronic resource]. – 2016. – Mode of access: [http://transchemcorp.com/wp-content/uploads/2017/09/Technical-Information\\_Kollicoat-MAE-100-P.pdf](http://transchemcorp.com/wp-content/uploads/2017/09/Technical-Information_Kollicoat-MAE-100-P.pdf). – Date of access: 18.08.2019.
15. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно : Победа, 2012. – Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. – 1220 с.
16. Выдача регистрационных удостоверений лекарственных препаратов с акцентом на многоисточниковые (генерические) препараты [Электронный ресурс] : рук. для нац. регулятор. органов по обращению лекарств. средств / Союз проф. фармацевт. организаций. – 2-е изд. – 2011. – Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453\\_rus.pdf;jsessionid=BE0D3A00B7052BA9AE18A3026E758EFC?sequence=8](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453_rus.pdf;jsessionid=BE0D3A00B7052BA9AE18A3026E758EFC?sequence=8). – Дата доступа: 18.08.2019.
17. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [Электронный ре-

курс] : решение № 85, 03.11.2016 г. / Совет Евразийской эконом. комис. – 2016. – Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd\\_21112016\\_85](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85). – Дата доступа: 30.10.2018.

18. Комментарии к Руководству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Перо, 2016. – 496 с.
19. Анурова, М. Н. Обзор современных гелеобразователей

в технологии лекарственных форм / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина // Хим.-фармацевт. журн. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 39–46.

20. Планирование эксперимента в научных исследованиях : метод. указания к лаборатор. работам / М-во образования и науки Российской Федерации, Юж.-Рос. гос. политехн. ун-т им. М. И. Платова ; сост.: А. М. Ланкин, М. В. Ланкин, Д. В. Шайхутдинов. – Новочеркасск : ЮРГ-ПУ им. М. И. Платова, 2015. – 42 с.

Поступила 05.04.2019 г.

Принята в печать 25.07.2019 г.

## References

1. Dmitrieva IS, Kravchenko EV. The drug ranolazine in the treatment of stable angina pectoris. *Kardiologiya Belarusi*. 2017;9(4):721-35. (In Russ.)
2. Sahithi N, Prathyusha A, Uma Maheshwara Rao V. Preparation and evaluation of osmotic tablets of ranolazine. *Int J Inn. Pharm Sci Res*. 2015;3(8):1125-38.
3. Deepika D. Formulation and evaluation of film coated ranolazine sustained release matrix tablets. *Int J Appl Pharm Sci*. 2015;2(5):38-53.
4. Shah P, Bhargavi N, Chandarana Z. Optimization of formulation variables of ranolazine extended-release tablets by 32 full factorial design. *Pharmagene*. 2013;1(2):1-9.
5. M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'. Instructions for the medical use of the drug Ranex [Elektronnyi resurs]. 2016. Rezhim dostupa: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9720\\_11\\_17\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9720_11_17_s.pdf). Data dostupa: 18.08.2019. (In Russ.)
6. Raneksa - official instructions for use [Elektronnyi resurs]. Medi.ru. Podrobno o lekarstvakh: [sait]. 2015. Rezhim dostupa: [https://medi.ru/instrukciya/raneksa\\_6858/](https://medi.ru/instrukciya/raneksa_6858/). Data dostupa: 18.08.2019. (In Russ.)
7. Podpruzhnikov YuV, Nemchenko AS, Andryukova LN, Gumenyuk NI, Chernykh VP, Podpruzhnikov YuV, red. Quality System and Good Practices in Pharmacy: ucheb. posobie. Kiev, Ukraine: CIK GRUP UKRAINA; 2017. 652 p. (In Russ.)
8. Lyapunov NA, Bezuglaya EP. Modern methodology for pharmaceutical drug development. *Farmatsevt Otrast'*. 2013;(1):79-86. (In Russ.)
9. ICH Harmonised tripartite guideline. Pharmaceutical development Q8 (R2) [Electronic resource]: international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2009. Available from: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf) [Accessed 18 Aug 2019].
10. Gil'deeva GN, Belostotskiy AV. Quality-by-design concept as a key element in ensuring the quality of medicines. *Remedium*. 2017;(3):54-8. (In Russ.)
11. Klimashevich VB, Kazyuchits OA, Zhebentyaev A, Il'yanok GA, Gudovich VV, Nasennikova EE. Evaluation of the patterns of release of ranolazine from pH-independent polymer matrices. *Vestn Farmatsii*. 2018;(2):24-36. (In Russ.)
12. Bidada J, Gonjari I, Bhusari A, Raut C, Dhule A. Development of extended release matrix tablets of ranolazine containing polyacrylic and ethylcellulose polymers. *Der Farm Letter*. 2011;3(4):215-26.
13. Nollenberger K, Albers J. Poly(meth)acrylate-based coatings. *Int J Pharm*. 2013 Dec;457(2):461-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.029
14. Technical information: Kollicoat MAE 100-55, Kollicoat MAE 100 P [Electronic resource]. 2016. Available from: [http://transchemcorp.com/wp-content/uploads/2017/09/Technical-Information\\_Kollicoat-MAE-100-P.pdf](http://transchemcorp.com/wp-content/uploads/2017/09/Technical-Information_Kollicoat-MAE-100-P.pdf) [Accessed 18 Aug 2019].
15. Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (GF RB II): v 2 t. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. T 1: General drug quality control methods. 1220 p. (In Russ.)
16. Soiuz prof farmatsevt organizatsii. The issuance of registration certificates of drugs with a focus on multi-source (generic) [Elektronnyi resurs]: ruk dlia nats regulator organov po obrashcheniiu lekarstv sredstv. 2-e izd. 2011. Rezhim dostupa: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453\\_rus.pdf;jsessionid=BE0D3A00B7052BA9AE18A3026E758EFC?sequence=8](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44576/9789241501453_rus.pdf;jsessionid=BE0D3A00B7052BA9AE18A3026E758EFC?sequence=8) Data dostupa: 18.08.2019. (In Russ.)
17. Sovet Evraziiskoi ekonom komis. On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of drugs within the framework of the Eurasian Economic Union [Elektronnyi resurs]: reshenie № 85, 03.11.2016 g. 2016. Rezhim dostupa: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd\\_21112016\\_85](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411942/cncd_21112016_85) Data dostupa: 18.08.2019. (In Russ.)
18. Bykovskiy SN, Vasilenko IA, Kempbell DR, Maksimov SV, Meshkovskiy AP, Neznakov VP, i dr. Comments on the European Union Good Practice Guidelines for the Manufacture of Medicinal Products for Human Use and Veterinary Medicine. 2-e izd pererab i dop. Moscow, RF: Pero; 2016. 496 p. (In Russ.)
19. Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB. Overview of modern gellants in the technology of dosage forms. *Khim-farmatsevt Zhurn*. 2015;49(9):39-46. (In Russ.)
20. M-vo obrazovaniia i nauki Rossiiskoi Federatsii, Iuzh-Ros gos politekhn un-t im MI Lankin AM, Lankin MV, Shaykhutdinov DV, sost. Research Design: metod ukazaniia k laborator rabotam. Novocherkassk, RF: IuRGPU im MI Platova; 2015. 42 p. (In Russ.)

Submitted 05.04.2019

Accepted 25.07.2019

**Сведения об авторах:**

Климашевич В.Б. – ведущий технолог лаборатории технологии готовых лекарственных форм отдела научных исследований и разработок, Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»;

Казючиц О.А. – к.б.н., заместитель директора по научной работе, Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»;

Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Гудович В.В. – заместитель начальника лаборатории фармацевтических и фармакологических исследований, Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»;

Насенникова Е.Е. – начальник лаборатории технологии готовых лекарственных форм, Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ».

**Information about authors:**

*Klimashevich V.B. – main technologist of the laboratory of finished dosage forms technology of the scientific research and development department, Republican Unitary Enterprise «ACADEMPHARM»;*

*Kazyuchits O.A. – Candidate of Biological Sciences, deputy director for scientific work, Republican Unitary Enterprise «ACADEMPHARM»;*

*Zhebentyaev A.I. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Chair of Toxicological & Analytic Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Gudovich V.V. – deputy head of the laboratory of pharmaceutical & pharmacologic researches, Republican Unitary Enterprise «ACADEMPHARM»;*

*Nasennikova E.E. – head of the laboratory of finished dosage forms technology, Republican Unitary Enterprise «ACADEMPHARM».*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 223039, Минский район, агр.г. Хатежино, ул. Мира, 17а, кв. 61. E-mail: [alkiona9@mail.ru](mailto:alkiona9@mail.ru) – Климашевич Виктория Борисовна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 223039, Minsk district, agrogorodok Khatezhino, 17a Mira str., 61. E-mail: [alkiona9@mail.ru](mailto:alkiona9@mail.ru) – Viktoriya B. Klimashevich.